ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 220 mg de rilonacept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 80 mg de rilonacept.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche à blanchâtre.
Le solvant est une solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rilonacept Regeneron est indiqué, chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans, dans le traitement des formes sévères des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), incluant le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) et le syndrome de Muckle-Wells (MWS).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des CAPS.

Après avoir été correctement formés à la technique d'injection à utiliser, l'administration de Rilonacept Regeneron peut être effectuée par les patients eux-mêmes si leur médecin le juge approprié. Le cas échéant un suivi médical peut être mis en place.

<u>Posologie</u>
Adulte
Chez l'adulte, le traitement doit être mis en route avec une dose de charge de 320 mg. Le traitement est ensuite poursuivi avec une injection hebdomadaire de 160 mg. Rilonacept Regeneron ne doit pas être administré plus d'une fois par semaine.

Adolescent (de 12 à 17 ans)
Le traitement doit être mis en route avec une dose de charge de 4,4 mg/kg, sans jamais dépasser 320 mg. Le traitement est ensuite poursuivi avec une injection hebdomadaire de 2,2 mg/kg, sans jamais dépasser 160 mg (voir tableau 1). Il est important que la posologie soit corrélée avec la croissance de l'enfant ou de l'adolescent. Il faut informer le patient ou une personne de son entourage sur la nécessité de consulter le médecin traitant avant toute adaptation posologique. Les données cliniques chez l'enfant sont limitées. Lors du programme clinique mené dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine, 8 adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été traités sur une période atteignant 18 mois de traitement.

Enfant (jusqu'à 12 ans)
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Rilonacept Regeneron chez l'enfant de moins de 12 ans atteint d'un syndrome périodique associé à la cryopyrine. Son utilisation n'est par conséquent pas indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Sujet âgé (65 ans et au-delà)
D'après les données disponibles, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé. Les données cliniques étant cependant limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans, la prudence est recommandée (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou d'insuffisance rénale terminale. Toutefois, l'expérience clinique est limitée chez ce type de patients.

Insuffisance hépatique
L'administration de Rilonacept Regeneron chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été évaluée.

Mode d'administration
Rilonacept Regeneron est exclusivement réservé à une administration par voie sous-cutanée. Il n'est pas destiné à être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.
Pour les instructions relatives à la reconstitution du produit médicamenteux avant son administration, voir rubrique 6.6.

La dose de charge de l'adulte doit être répartie en deux injections sous-cutanées de 2 ml (320 mg de rilonacept au total) administrées le même jour à des sites différents. Les doses suivantes correspondent à une injection sous-cutanée de 2 ml (160 mg de rilonacept) une fois par semaine.

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose sera à administrer en une ou deux (pour la dose de charge) injections sous-cutanées, le volume d'une injection ne devant jamais dépasser 2 ml.

Les doses à injecter de façon hebdomadaire pour les patients pédiatriques sont données, pour plus de facilité, dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dose de Rilonacept Regeneron à administrer (après reconstitution) en fonction du poids corporel chez l'adolescent âgé de 12 à 17 ans

Intervalle de poids (kg)	Dose (ml)
23,6 à 27,2	0,7
27,3 à 30,8	0,8
30,9 à 34,4	0,9
34,5 à 38,1	1
38,2 à 41,7	1,1
41,8 à 45,4	1,2
45,5 à 49,0	1,3
49,1 à 52,6	1,4
52,7 à 56,3	1,5
56,4 à 59,9	1,6
60,0 à 63,5	1,7
63,6 à 67,2	1,8
67,3 à 70,8	1,9
70,9 ou plus	2

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au rilonacept ou à l'un des excipients.
Infections sévères, évolutives (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections graves
L'inhibition de l'interleukine-1 (IL-1) peut interférer avec la réponse immunitaire aux infections. Des infections graves, mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportées de manière peu fréquente chez des patients traités par Rilonacept Regeneron.

Lors d'une étude de suivi réalisée en ouvert, un patient a été atteint d'une méningite bactérienne et en est décédé. Rilonacept Regeneron doit être interrompu en cas de survenue d'une infection grave. Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'une infection évolutive ou chronique (voir rubrique 4.3). Rilonacept Regeneron doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou des pathologies sous-jacentes susceptibles de les prédisposer au risque infectieux.

La réponse immunitaire étant diminuée par Rilonacept Regeneron, une vigilance particulière est nécessaire chez les patients indisposés afin d'éliminer toute infection sous-jacente.

Les médicaments inhibiteurs du TNF (*Tumour necrosis factor*) ont été associés à un risque accru de réactivation d'une tuberculose latente. Cette majoration du risque de réactivation de la tuberculose ou des infections opportunistes n'est actuellement pas connue concernant l'utilisation de médicaments inhibiteurs de l'IL-1 comme le rilonacept. Une tuberculose active ou non (latente) doit être systématiquement recherchée préalablement à la mise en route du traitement par Rilonacept Regeneron.

Associations déconseillées
L'association de Rilonacept Regeneron et de médicaments inhibiteurs du TNF n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. Il a été observé une incidence accrue des infections graves suite à l'administration concomitante d'un médicament inhibiteur du TNF et d'un médicament inhibiteur de l'IL-1 autre que le rilonacept.

Compte tenu du risque accru d'infections graves, Rilonacept Regeneron ne doit pas être utilisé avec les médicaments anti-TNF (voir rubrique 4.5).

L'association de Rilonacept Regeneron et d'autres médicaments inhibiteurs de l'IL-1 est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Hypersensibilité
Bien qu'il n'ait pas été observé de réactions d'hypersensibilité associées à l'administration de Rilonacept Regeneron au cours du programme clinique réalisé initialement, la survenue éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité doit conduire à interrompre immédiatement et de façon définitive le traitement et à instaurer un traitement adapté.

Le risque de réactions d'hypersensibilité sévères, qui n'est pas rare avec les protéines injectables, ne peut être exclu (voir rubrique 4.3).

Immunogénicité
Des anticorps dirigés contre les domaines du récepteur du rilonacept ont été détectés par dosage ELISA chez 35 % (19 sur 55) des patients qui avaient été traités sur une durée minimale de 6 semaines lors de l'essai clinique. Aucune corrélation n'a été observée entre l'activité de ces anticorps et l'efficacité ou la sécurité d'emploi.

Neutropénie
Dans le cadre de l'utilisation d'un médicament inhibiteur de l'IL-1 autre que le rilonacept, utilisé chez des patients non atteints de CAPS mais atteints de polyarthrite rhumatoïde, il a été observé de façon fréquente des neutropénies (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles [PNN] < 1,5 x 10^9/l). Lors de l'utilisation de Rilonacept Regeneron par voie sous cutanée pour une indication non approuvée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans le cadre d'essais cliniques, des neutropénies ont été fréquemment observées. Aucun de ces patients n'a présenté d'infections graves associées à la neutropénie.
Bien que l'observation de cas de neutropénie ait été peu fréquente chez les patients atteints de CAPS, il est à noter que les effectifs étudiés sont limités. Les patients présentant une neutropénie ne doivent pas être mis sous traitement par Rilonacept Regeneron.

Une numération des polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à la mise en route du traitement, 1 à 2 mois après son instauration, ainsi qu'à intervalle régulier pendant toute la durée du traitement par Rilonacept Regeneron. L'apparition d'une neutropénie doit conduire à une surveillance étroite des PNN de même que l'interruption du traitement doit être envisagée.

Pathologies malignes
Les conséquences du traitement par Rilonacept Regeneron sur la survenue de pathologies malignes n'est pas connu. Il est cependant possible qu'un traitement par médicaments immunosuppresseurs, dont fait partie Rilonacept Regeneron, entraîne une augmentation du risque de telles pathologies.

Vaccins
Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours d'un traitement par Rilonacept Regeneron (voir rubrique 4.5). Préalablement à l'instauration du traitement par Rilonacept Regeneron, les patients adultes, adolescents et enfants de plus de 12 ans doivent être vaccinés conformément au calendrier de vaccination en vigueur, notamment pour le vaccin pneumococcique et le vaccin grippal inactivé.

Évolution du profil lipidique
Le profil lipidique des patients doit être surveillé afin de déceler une éventuelle évolution et, le cas échéant, d'instaurer un traitement médical (voir rubrique 4.8).

Mutation du gène NLRP3
Tous les sujets des essais cliniques avaient une mutation confirmée du gène NLRP3. L'efficacité n'a pas été évaluée chez les patients sans mutation confirmée du gène NLRP3.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Rilonacept Regeneron et de tout médicament inhibiteur du TNF est déconseillée (voir rubrique 4.4) en raison de l'incidence accrue d'infections sévères observée lors de l'administration d'un médicament inhibiteur de l'IL-1 autre que le rilonacept en association avec des médicaments inhibiteurs du TNF.

L'administration concomitante de Rilonacept Regeneron avec d'autres inhibiteurs de l'IL-1 n'a pas été étudiée et est par conséquent déconseillée.

En cas d'inflammation chronique, les taux accrus de cytokines inhibent l'expression des enzymes CYP450. Dans le cas de molécule inhibant l'IL-1, telle que le rilonacept, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée. Ce fait revêt une importance clinique pour les substrats des enzymes CYP450 à index thérapeutique étroit, pour lesquels la dose doit être ajustée individuellement (comme la warfarine). Lors de la mise en route d'un traitement par Rilonacept Regeneron chez des patients traités avec ce type de médicaments, une surveillance thérapeutique des effets ou de la concentration plasmatique en substance active devra être effectuée et, si nécessaire, la dose individuelle devra être ajustée.

Il n'existe actuellement aucune donnée de l'impact des vaccins vivants ou de la transmission secondaire d'infections par ceux-ci chez les patients traités par Rilonacept Regeneron. En conséquence, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant un traitement par Rilonacept Regeneron, sauf si les bénéfices l'emportent nettement sur les risques. Dans le cas où une vaccination par un vaccin vivant s'avérerait nécessaire après la mise en route du traitement par Rilonacept Regeneron, il est recommandé de respecter un délai minimum de 6 semaines après la dernière injection de Rilonacept Regeneron et de 6 semaines avant la suivante (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rilonacept chez la femme enceinte. Des études de toxicité sur la reproduction ont été menées chez l'animal et n'ont montré aucun effet sur la fertilité ou la morphologie fœtale ; toutefois, une étude réalisée sur des singes femelles gravides a révélé des taux d'œstrogènes abaissés (voir rubrique 5.3). Le risque pour le fœtus / la mère n'est pas connu. En cas de traitement par Rilonacept Regeneron, les femmes doivent utiliser une contraception efficace tout au long du traitement par Rilonacept Regeneron et pendant les 6 semaines suivant la dernière administration. Les femmes enceintes ou désirant l'être ne doivent être traitées qu'une fois le rapport bénéfice/risque soigneusement évalué.

Allaitement
Le passage du rilonacept dans le lait maternel ou le lait de l'animal n'est pas connu. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Rilonacept Regeneron doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Rilonacept Regeneron pour la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains symptômes associés aux CAPS peuvent altérer l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Les patients atteints de vertiges durant le traitement par Rilonacept Regeneron doivent attendre que celui-ci ait complètement disparu avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

La majorité des effets indésirables liés au traitement observés au cours des essais cliniques ont été des réactions au site d'injection ; ces réactions ont concerné environ 50 % des patients lors de l'étude de phase III. Les réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère à modérée et n'ont entraîné aucune sortie d'étude.

Les effets indésirables liés à Rilonacept Regeneron et rapportés au cours du programme de phase II/III mené chez 109 patients au total (dont certains traités pendant plus de 2 ans) sont présentées ci-dessous en fonction de leur fréquence observée : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100).

Compte-tenu de la taille limitée des effectifs de patients, un effet indésirable au traitement est considéré « fréquent » à partir du moment où il a été signalé chez au moins 2 patients.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus sous Rilonacept Regeneron chez des patients atteints d'un syndrome périodique lié à la cryopyrine

MedDRA Système d'organe	**Effet indésirable**	**Fréquence**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection comprenant érythème, ecchymose, prurit, gonflement, inflammation, douleur, dermatite, œdème, urticaire, vésicules.	Très fréquent
	Fatigue	Fréquent
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, sinusite	Très fréquent
	Bronchite, gastroentérite, infections virales, infections cutanées, oculaires et auriculaires, pneumonie	Fréquent
	Méningite bactérienne	Peu fréquent
Investigations	Augmentation du nombre des polynucléaires éosinophiles	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Sensation de vertige	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension artérielle, bouffées de chaleur	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Fréquent
Affections oculaires	Iritis	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent

Infections et infestations

Lors de la phase A de l'étude pivot (voir rubrique 5.1), l'incidence des patients signalant des infections, qui ont été jugées comme liés au traitement par l'investigateur, était plus importante avec Rilonacept Regeneron (9 %) qu'avec le placebo (0 %). Lors de la phase B, période randomisée d'arrêt du traitement, l'incidence des infections était comparable chez les patients traités par Rilonacept Regeneron (0 %) et ceux ayant reçu le placebo (4 %). La phase A de l'étude a démarré pendant l'hiver alors que la phase B a commencé pendant l'été.

Lors d'études contrôlées contre placebo réalisées sur des populations de patients très diverses et comprenant 336 patients traités par le rilonacept et 165 traités par un placebo, l'incidence des infections a été de 6,8 % et de 3 % (0,44 par année-patient de traitement et 0,19 par année-patient de traitement), respectivement pour le rilonacept et pour le placebo.

Infections graves

Dans une étude réalisée en ouvert dans les CAPS, un patient est décédé après avoir développé une sinusite et une méningite bactérienne (*Streptococcus pneumoniae*).

Lors d'une étude menée chez des patients atteints de la maladie de Still de l'adulte, un patient a présenté une infection à *Mycobacterium intracellulare* au niveau du coude après une injection intra-articulaire de glucocorticoïde et suite à une exposition locale à une source suspectée de mycobactéries. Lors d'une étude effectuée chez des patients atteints de pseudopolyarthrite rhizomélique, un patient a présenté une bronchite et une sinusite, ayant conduit à son hospitalisation.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Lors de la phase initiale de l'étude pivot effectuée en comparaison avec un placebo, il a été observé, chez les patients traités par Rilonacept Regeneron, une augmentation des valeurs moyennes de l'hémoglobine et une diminution de celles des neutrophiles et des plaquettes. Ces évolutions n'ont pas été jugées cliniquement significatives et leurs apparitions sont possiblement dues à la diminution de l'état inflammatoire chronique présent lors d'un CAPS, diminution qui a accompagné la réponse au traitement en phase aiguë.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Chez les patients atteints d'un CAPS, les réactions au site d'injection ont constitué l'effet indésirable lié au traitement rapporté le plus fréquemment. Il s'agissait d'érythèmes, de gonflements, de prurit et d'ecchymoses. La plupart de ces réactions ont duré un à deux jours. Lors des études menées chez des patients atteints d'un CAPS, aucune réaction au site d'injection n'a été jugée sévère, et aucun patient n'a interrompu sa participation pour ce type d'effet indésirable.

Immunogénicité
Lors des études cliniques, des anticorps dirigés contre les domaines du récepteur du rilonacept ont été détectés par dosage ELISA chez des patients atteints d'un CAPS après traitement par Rilonacept Regeneron. Parmi les 55 patients qui ont été traités pendant une durée minimale de 6 semaines par Rilonacept Regeneron, 19 (35 %) ont présenté au moins une fois des anticorps liants sous traitement. Sur ces 19 patients, 7 ont présenté une sérologie positive à des anticorps neutralisants lors de la dernière évaluation (18ème ou 24ème semaine de la prolongation d'étude en ouvert) et 5 patients ont présenté au moins une fois une sérologie positive à des anticorps neutralisants. Aucune corrélation entre l'activité des anticorps et l'efficacité clinique ou la sécurité d'emploi n'a été établie.

Les données reflètent le pourcentage de patients présentant une sérologie positive aux anticorps dirigés contre le rilonacept lors de dosages spécifiques, elles sont donc fortement liées à la sensibilité et la spécificité des dosages. La mise en évidence d'anticorps par un dosage peut être influencée par plusieurs facteurs parmi lesquels la sensibilité et la spécificité du dosage, la manipulation de l'échantillon, la présence de traitements médicamenteux concomitants et l'existence d'une pathologie sous-jacente. Des erreurs d'interprétation sont par conséquent possibles si l'on compare la présence d'anticorps anti-rilonacept avec celle d'anticorps dirigés contre d'autres médicaments.

Évolution des paramètres lipidiques
Les taux de cholestérol et de lipides peuvent être abaissés en cas d'inflammation chronique. Les patients atteints d'un CAPS et traités par Rilonacept Regeneron ont présenté des augmentations moyennes du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL et des triglycérides par rapport aux valeurs initiales. Ces augmentations étaient respectivement de 19 mg/dl, 2 mg/dl, 10 mg/dl et 57 mg/dl après 6 semaines de traitement en ouvert. Les médecins doivent surveiller les profils lipidiques de leurs patients (un dosage peut être effectué après 2 à 3 mois de traitement par exemple) et le cas échéant, il peut être envisagé la prescription d'hypolipémiants en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire et des recommandations en vigueur.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. La quantité maximale de produit pouvant être administrée en toute sécurité n'a pas été déterminée.

Administré par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 2000 mg par mois lors de traitement pouvant aller jusqu'à 6 mois dans une population de patients autre que celle atteinte de CAPS, Rilonacept Regeneron a été généralement bien toléré. Dans une étude sur l'arthrose, une neutropénie transitoire (PNN < 1 x 10^9/l) a été observée chez un patient auquel avait été administrée une très forte dose (2000 mg). Lors de l'administration par voie sous cutanée de doses hebdomadaires pouvant aller jusqu'à 320 mg, aucune toxicité dose-dépendante n'a été observée lors des essais cliniques que ce soit lors de l'administration pendant deux ans et plus à un petit nombre de patients présentant un CAPS ou lors de l'administration pendant 6 mois à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance visant à mettre en évidence tout signe ou symptôme d'effets indésirables qui nécessiteraient l'instauration immédiate d'un traitement symptomatique adapté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs des interleukines, code ATC : L04AC04.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

Mécanisme d'action
Le rilonacept est une protéine de fusion dimérique constituée des domaines de liaison des parties extracellulaires du récepteur de type I de l'interleukine-1 (IL-1RI) et d'une protéine accessoire du récepteur de l'IL-1 (IL-1RAcP) liés linéairement à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine IgG1. Le rilonacept se lie à la cytokine IL-1 et bloque son activité, il se lie à la fois à l'IL-1β et à l'IL-1α qui sont les principales cytokines pro-inflammatoires impliquées dans de nombreuses maladies inflammatoires. Le rilonacept se lie également à l'antagoniste endogène du récepteur de l'IL-1 (IL-1ra) mais avec une moindre affinité qu'avec l'IL-1β ou l'IL-1α.

Effets pharmacodynamiques
Lors des études cliniques, il a été observé chez les patients atteints d'un CAPS et qui présentaient une surproduction non contrôlée d'IL-1β une réponse rapide au traitement par le rilonacept, des paramètres biologiques comme la protéine C réactive (CRP), les taux d'amyloïde sérique A (SAA) et les valeurs élevées du nombre de leucocytes et de plaquettes revenant rapidement à la normale.

Efficacité et sécurité cliniques
L'efficacité et la sécurité d'emploi du rilonacept dans le traitement d'un CAPS, incluant le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS :) et le syndrome de Muckle-Wells, ont été démontrées lors d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle contre placebo, comportant deux phases (A et B) réalisées séquentiellement chez les mêmes patients. La partie de l'étude évaluant l'efficacité a porté sur 47 patients, parmi lesquels 44 patients étaient atteints d'un syndrome familial auto-inflammatoire au froid et 3 étaient atteints d'un syndrome de Muckle-Wells. Douze patients supplémentaires ont choisi de participer à la prolongation en ouvert de l'étude lors de laquelle des données d'efficacité étaient recueillies. Il s'agissait de 8 adultes atteints d'un syndrome familial auto-inflammatoire au froid et de 4 adolescents (âgés de 13 à 16 ans), dont 3 adolescents atteints d'un syndrome familial auto-inflammatoire au froid et 1 adolescent présentant une symptomatologie mixte associant un syndrome familial auto-inflammatoire au froid et un syndrome de Muckle-Wells. Quatre autres adolescents (âgés de 12 à 17 ans), tous atteints d'un syndrome familial auto-inflammatoire au froid, ont par la suite été inclus dans la prolongation de l'étude durant laquelle l'efficacité n'était pas évaluée. L'efficacité n'a pas été évaluée chez les patients sans mutation confirmée du gène NLRP3 (CIAS1).

La phase A correspondait à une période d'évaluation du rilonacept de 6 semaines. Elle était randomisée et réalisée en double aveugle contre placebo et avait pour but d'évaluer le rilonacept à une dose hebdomadaire de 160 mg après une dose de charge initiale de 320 mg. Une fois la phase A terminée, les patients étaient immédiatement inclus dans la phase B. La phase B comprenait deux périodes. Lors de la première période, d'une durée de 9 semaines, l'ensemble des patients, qui n'étaient pas informés de la nature de leur traitement, recevaient le rilonacept à la dose hebdomadaire de 160 mg. La deuxième période, de 9 semaines également, était une période d'arrêt du traitement, menée en double aveugle, au cours de laquelle après randomisation certains patients continuaient le

rilonacept 160 mg/semaine tandis que d'autres étaient mis sous placebo. Il était ensuite proposé aux patients de participer à une prolongation de l'étude, d'une durée de 24 semaines, avec poursuite du traitement en ouvert et où tous les patients étaient traités par le rilonacept à la dose hebdomadaire de 160 mg.

A l'aide du questionnaire d'un agenda rempli quotidiennement, les patients évaluaient les cinq signes et symptômes suivants des CAPS : douleur articulaire, éruption cutanée, état fébrile/frissons, rougeur/douleur oculaire, fatigue, chacun d'entre eux étant coté sur une échelle de 0 (aucun, sans caractère sévère) à 10 (très sévère). L'étude évaluait le score moyen des symptômes en appréciant leurs évolutions depuis les valeurs initiales jusqu'à celles obtenues en fin du traitement.

Le tableau 3 présente l'évolution des scores moyens des symptômes pour les deux périodes de l'étude, la période randomisée en groupes parallèles (phase A) et la période randomisée d'arrêt du traitement (phase B). Chez les patients traités par le rilonacept, il a été observé une diminution de 84 % du score moyen des symptômes lors de la phase A, contre 13 % chez les patients traités par le placebo ($p < 0,0001$). Lors de la phase B, les scores moyens des symptômes ont davantage augmenté chez les patients mis sous placebo que chez les patients qui étaient restés sous rilonacept.

Chez la plupart des patients, l'amélioration des scores des principaux symptômes a été observée dans un délai de 24 heures après l'initiation du traitement par le rilonacept. L'amélioration des cinq éléments composant le critère de jugement était davantage marquée chez les patients traités par le rilonacept que chez ceux traités par le placebo.

Pendant la phase A, durant la période initiale de prétraitement de 21 jours et celle sous traitement prise en compte pour le critère de jugement, la moyenne du nombre de jours de "poussée" symptomatique (défini comme un jour au cours duquel le score moyen des symptômes rapporté sur l'agenda du patient était supérieur à 3) est passée de 8,6 lors de l'évaluation initiale à 0,1 en fin d'évaluation pour le groupe rilonacept, en comparaison d'une variation de 6,2 à 5 pour le groupe placebo ($p < 0,0001$ par rapport au placebo).

Comparativement au groupe placebo, un pourcentage significativement plus élevé de patients du groupe rilonacept a présenté une amélioration du score composite par rapport aux valeurs initiales, que ce soit pour une amélioration d'au moins 30 % (96 % contre 29 % des patients), une amélioration d'au moins 50 % (87 % contre 8 %) ou une amélioration d'au moins 75 % (70 % contre 0 %) ($p <0,0001$).

Lors des phases A et B, il a été observé, en faveur des patients traités par le rilonacept comparés à ceux traités par placebo, une amélioration significative de l'appréciation globale de l'activité de la maladie que ce soit par le médecin ou par le patient ainsi qu'une diminution de la gêne occasionnée par la maladie pour les activités quotidiennes, évaluée par le patient.

Chez les patients traités par le rilonacept, une diminution significative des taux moyens de la protéine C réactive (CRP) par rapport aux valeurs initiales a été constatée, alors qu'aucune évolution n'a été observée chez les patients sous placebo. De plus, le rilonacept a entraîné une diminution significative des taux de protéine amyloïde sérique de type A (SAA) par rapport aux valeurs initiales, ces taux étant alors situés dans les limites de référence.

Lors de la prolongation d'étude en ouvert, les valeurs diminuées des scores moyens des symptômes, de la CRP sérique et de la SAA sérique se sont maintenus pendant une année.

Tableau 3 : Scores moyens des symptômes chez les adultes (à partir de 18 ans)

Phase A	Placebo (n = 24)	Rilonacept (n = 23)	Phase B	Placebo (n = 23)	Rilonacept (n = 22)
Période initiale prétraitement (Semaines -3 à 0)	2,4	3,1	Période initiale sous rilonacept (Semaines 13 à 15)	0,2	0,3
Période prise en compte pour le critère de jugement (Semaines 4 à 6)	2,1	0,5	Période prise en compte pour le critère de jugement (Semaines 22 à 24)	1,2	0,4
Évolution moyenne entre la valeur initiale et la fin de l'évaluation	-0,3	-2,6*	Évolution moyenne entre la valeur initiale et la fin de l'évaluation	0,9	0,1**
p (comparaison intragroupe par rapport à l'évaluation initiale)	NS	P < 0,0001	p (comparaison intragroupe par rapport à l'évaluation initiale)	p < 0,0001	NS

*p < 0,0001, comparaison du rilonacept et du placebo
**p < 0,001, comparaison du rilonacept et du placebo,
NS = non significatif

L'évaluation de l'efficacité en fonction de l'âge et du diagnostic a été faite en comparant les scores des symptômes principaux entre la fin des 24 semaines de la prolongation de l'étude en ouvert et ceux recueillis lors de l'évaluation initiale, les scores utilisés étant pondérés par le temps. Les résultats obtenus pour les adultes inclus dans l'étude dès la phase A sont présentés séparément de ceux des adultes inclus directement dans la prolongation de l'étude en ouvert. Les résultats des quatre adolescents inclus directement dans la prolongation de l'étude en ouvert sont présentés individuellement.

Tableau 4 : Scores des symptômes principaux en fonction de l'âge et du diagnostic après la prolongation (24 semaines) de l'étude en ouvert

Groupe	Age (moyenne)	Diagnostic	Score moyen Evaluation initiale	Score moyen Semaine 24	Diminution par rapport à la valeur initiale
Adultes inclus dans la phase A	18 - <65 (24, 63)	FCAS n=31	2,9	0,7	75,9 %
	≥ 65 (67, 78)	FCAS n=10	2,4	0,4	77,3 %
	18 - <65 (22, 45)	SMW n=3	3,3	0,2	90,5 %
Adultes inclus dans la prolongation de l'étude en ouvert	18 - <65 (18, 56)	FCAS n=8	2,3	0,2	93,0 %
Adolescents inclus dans la prolongation de l'étude en ouvert	13	FCAS	2,4	0,4	85,6 %
	15	FCAS	0,3	0,0	100 %
	16	FCAS	2,8	0,0	100 %
	13	FCAS/SMW	0,7	0,0	95,7 %

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après injection sous-cutanée, la biodisponibilité du rilonacept est estimée être d'environ 50 %.

Chez des patients atteints d'un CAPS, après administration hebdomadaire de 160 mg par voie sous-cutanée jusqu'à un maximum de 48 semaines, les concentrations moyennes à la vallée du rilonacept étaient de 24 µg/ml environ à l'état d'équilibre. L'état d'équilibre semble avoir été atteint après 6 semaines de traitement.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques du rilonacept à l'état d'équilibre[1].

Paramètre	Valeur[2]
C_{max} (mg/l)	31,5
ASC (jour mg/l)	198
Cl/F (l/jour)	0,808
$T_{1/2}$ terminale (jour)	7,72

[1] Établis à partir d'un modèle pharmacocinétique de population
[2] Présentation des valeurs dérivées.

<u>Populations particulières</u>
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique. Comme avec d'autres protéines de grande taille, il est probable que l'élimination du rilonacept se fasse via un catabolisme protéolytique et une clairance médiée par les récepteurs. Une insuffisance hépatique ne devrait donc pas avoir d'incidence cliniquement significative sur la pharmacocinétique du rilonacept.

Les résultats d'une étude de doses uniques réalisée chez des patients en insuffisance rénale terminale ont montré que la vitesse d'élimination du rilonacept n'est pas diminuée. Par conséquent, l'élimination rénale du rilonacept est considérée comme une voie de clairance mineure. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer l'effet de l'âge, du sexe ou du poids sur le traitement par le rilonacept. Les quelques données issues de l'étude clinique indiquaient que les concentrations minimales à l'état d'équilibre étaient comparables entre les patients de sexe masculin et de sexe féminin. L'âge (26 à 78 ans) et le poids corporel (50 à 120 kg) n'ont apparemment pas eu d'effet significatif sur les concentrations minimales du rilonacept. L'impact de l'ethnie n'a pas pu être étudié puisque seuls des patients caucasiens, représentatifs de l'épidémiologie de la pathologie, ont participé aux études cliniques dans les CAPSs.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études ont été menées chez l'animal dans le but d'évaluer la toxicité sur la reproduction. Chez la souris, un analogue murin du rilonacept n'a eu aucun effet sur la fertilité. Une étude sur le développement embryo-fœtal a été réalisée avec le rilonacept chez le singe à des doses atteignant environ 4 fois la dose administrée chez l'homme. Une diminution des taux de β-œstradiol a été observée dans les groupes traités ; la portée de ce résultat n'est pas connue. Une étude de toxicologie de la reproduction prénatale et postnatale a été effectuée chez la souris. Les animaux recevaient un analogue murin du rilonacept par voie sous-cutanée aux doses de 20, 100 ou 200 mg/kg trois fois par semaine (la dose la plus forte était égale à environ 6 fois la dose d'entretien de 160 mg en tenant compte de la surface corporelle). Aucun effet lié au traitement n'a été observé.

Il n’a pas été réalisé d’études de génotoxicité ni d’études à long terme chez l’animal dans le but d’évaluer le pouvoir mutagène ou carcinogène du rilonacept.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Glycine
Chlorhydrate d’arginine
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polyéthylène glycol 3350
Saccharose

Solvant
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d’autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon
2 ans.

Solution diluée
Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé le plus rapidement possible et au plus tard dans un délai de 3 heures suivant sa reconstitution car il ne contient aucun agent conservateur. S’il n’est pas utilisé immédiatement, sa durée et ses conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l’utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l’emballage extérieur à l’abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après la reconstitution du produit médicamenteux, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Flacon de poudre
Flacon de 20 ml en verre transparent de type I muni d'un bouchon en caoutchouc et d’une capsule en aluminium laqué contenant 220 mg de rilonacept.

Flacon de solvant
Flacons PEBD (polyéthylène basse densité) contenant 5 ml d’eau pour préparations injectables
Chaque emballage contient :
4 flacons de poudre pour solution injectable
4 flacons de solvant
8 seringues de 3 ml à usage unique
8 aiguilles 27 G de 13 mm, à usage unique

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Instructions pour la reconstitution

En opérant dans des conditions d’asepsie, reconstituer la poudre Rilonacept Regeneron avec 2,3 ml de solvant (eau pour préparations injectables) avant administration.

Le volume de solvant (2,3 ml) doit être directement prélevé du flacon de solvant par le biais d’une seringue de 3 ml, puis injecté dans le flacon de poudre pour reconstitution à l’aide d’une aiguille 27 G de 13 mm (pour obtenir un volume final de 2,75 ml après reconstitution). L’aiguille et la seringue servant à la reconstitution doivent ensuite être jetées et ne doivent pas servir pour l’injection sous-cutanée. Après ajout du solvant, secouer le flacon pendant une minute environ de façon à en reconstituer le contenu, puis laisser reposer pendant encore une minute. La solution de 80 mg/ml ainsi obtenue est suffisante pour permettre l’administration sous-cutanée d’un volume maximal de 2 ml.

La solution reconstituée est visqueuse, limpide, incolore à jaune pâle. Préalablement à son injection, la solution reconstituée doit faire l’objet d’un examen attentif afin de déceler toute coloration anormale ou présence de particules. Le produit ne doit pas être utilisé en cas de coloration anormale ou de particules dans la solution.

Instructions pour l’administration

Toujours sous conditions d’asepsie, à l’aide d’une nouvelle aiguille 27 G de 13 mm montée sur une nouvelle seringue pour injection sous-cutanée de 3 ml, prélever de la solution reconstituée le volume de dose recommandé cette dose pouvant aller jusqu’à un maximum de 2 ml (160 mg) .

Alterner les sites des injections sous-cutanées, comme l’abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Ne jamais effectuer d’injections dans des zones présentant des ecchymoses ou des rougeurs ou des zones sensibles ou indurées.

La première administration de Rilonacept Regeneron par le patient ou une personne de son entourage doit être effectuée sous la surveillance d’un professionnel de santé qualifié. L’administration étant ensuite pratiquée par le patient lui-même, les informations lui permettant d’injecter le produit suivant la technique correcte doivent lui être communiquées et il est nécessaire de vérifier qu’il est à même d’utiliser cette technique.

Elimination

Chaque flacon doit être utilisé pour une seule administration. Le flacon doit être éliminé une fois la solution prélevée.

Le patient ou une personne de son entourage doivent être informés sur la procédure d’élimination des flacons, aiguilles et seringues.

Tout produit médicamenteux non utilisé ou déchet de cette nature doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/582/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION OU DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 octobre 2009
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA MISE EN CIRCULATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS D'APPROVISIONNEMENT ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES RELATIVES À LA MISE SUR LE MARCHE

A FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA MISE EN CIRCULATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike, Rensselaer,
New York 12144
Etats-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la mise en circulation des lots

Brecon Pharmaceuticals Ltd.
Pharos House
Wye Valley Business Park
Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Royaume-Uni

B CONDITIONS OU RESTRICTIONS D'APPROVISIONNEMENT ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

- **Mise en circulation officielle des lots**

Conformément à l'Article 114 de la directive 2001/83/CE, la mise en circulation officielle des lots sera prise en charge par un laboratoire public ou un laboratoire agréé à cet égard.

C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Préalablement à la commercialisation, le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) devra veiller à ce que les éléments suivants soient fournis à tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser Rilonacept Regeneron :

- Résumé des caractéristiques du produit
- Information prescripteur
- Carte Patient

Les informations transmises au médecin doivent comporter les messages clés suivants :

- Risque d'infections graves, notamment d'infections opportunistes bactériennes, virales ou fongiques, chez les patients traités par Rilonacept Regeneron
- Risque de réactions aiguës liées à l'injection
- Nécessité de former le patient à la technique d'injection afin qu'il puisse s'administrer le médicament lui-même dans la mesure où il le souhaite et s'il en est capable, et conseils destinés aux professionnels de santé sur la manière de signaler les erreurs d'administration
- Risque d'immunogénicité, identifié ou possible, susceptible d'entraîner des symptômes d'origine immunitaire
- Nécessité pour les professionnels de santé de réaliser un bilan clinique annuel des patients concernant la possibilité d'un risque accru de survenue de pathologies malignes

- Nécessité de pratiquer une numération des polynucléaires neutrophiles avant la mise en route du traitement, 1 à 2 mois après son instauration, puis à intervalle régulier par la suite tout au long du traitement par Rilonacept Regeneron, les patients neutropéniques ne devant pas être traités par Rilonacept Regeneron
- Suivi des patients afin de déceler toute évolution possible de leur profil lipidique
- Absence de données concernant la sécurité d'emploi de Rilonacept Regeneron pendant la grossesse et pendant l'allaitement, et donc nécessité pour les médecins d'informer leurs patientes sur ce risque si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse
- Prise en charge du patient concernant les vaccinations
- Possibilité d'inclure les patients dans l'étude de registre pour faciliter le recueil de données sur l'efficacité et la tolérance à long terme
- Rôle et utilisation de la carte patient.

Système de pharmacovigilance
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que présentée au Module 1.8.1. d'autorisation, est en place et opérationnel avant la mise sur le marché du médicament et pendant toute sa durée d'utilisation.

Plan de gestion de risque (PGR)
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément aux recommandations du CHMP (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), le PGR mis à jour devra être soumis avec le prochain rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise
- Dès réception d'une nouvelle information pouvant avoir un impact sur la description du profil de sécurité d'emploi du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les actions nécessaires pour la minimisation du risque
- Dans un délai de 60 jours suivant une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque)
- A la demande de l'Agence européenne du médicament

PSUR
Le cycle de PSUR du médicament doit correspondre à un cycle d'une demi-année jusqu'à obtention d'un accord contraire de la part du CHMP.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À L'UTILISATION EFFICACE ET NON DANGEREUSE DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX**

Sans objet.

- **OBLIGATION DE PRENDRE DES MESURES APRÈS L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra prendre les mesures suivantes dans les délais impartis :

Description	**Date de soumission**
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir un plan de	Dans un délai d'un

gestion de risque (PGR) actualisé décrivant convenablement les mesures de pharmacovigilance supplémentaires prises dans le cadre de la réalisation d'une étude de toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal chez le macaque cynomolgus afin d'évaluer de façon approfondie le risque potentiel d'anomalie pour le fœtus.	mois après les notifications de la décision de la Commission

- **OBLIGATION SPÉCIFIQUE DE MESURES À REMPLIR POST-AUTORISATION DANS LE CONTEXTE D4UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ OCTROYE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

Etant donné l'autorisation de mise sur le marché octroyée dans des circonstances exceptionnelles et en vertu de l'Article 14(8) du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation devra prendre les mesures suivantes dans les délais impartis :

Description	**Date de soumission**
À intervalle régulier, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir des données sur la tolérance et l'efficacité issues du Registre mondial aussi bien chez les adultes que les enfants. Le nombre limité de patients pédiatriques inclus dans les études cliniques, associé à l'absence de données sur l'effet freinateur de l'IL-1 bêta à long terme, est préoccupant en raison de la nature orpheline de la maladie. Chez les enfants, la collecte continue de données sur la tolérance et l'efficacité à partir du Registre doit être maintenue, en particulier sur le risque d'infection et de la possibilité de détérioration des réactions immunitaires, (par exemple la réponse vaccinale) ainsi que sur la croissance. En outre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit évaluer les cas chez lesquels est observée une diminution de l'efficacité afin de déterminer si cela est dû à des changements de pharmacocinétique/phamacodynamique au cours du temps ou au développement d'anticorps. Avec les PSUR, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à fournir une actualisation des taux de recrutement ainsi que tout résultat intermédiaire. Les patients doivent être inclus dans le Registre jusqu'a ce que les deux critères suivants soient atteints : fin de la période de recrutement de 5 ans et inclusion de 200 patients.	Avec PSUR
Des données complémentaires sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre (SSC, C_{max}, C_{min} à l'état d'équilibre), notamment chez les enfants et les adolescents, sont requises. Il est demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser une étude pharmacocinétique chez l'enfant.	30 Septembre 2012

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EXTERIEURE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable
rilonacept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de poudre contient 220 mg de rilonacept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 80 mg de rilonacept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : glycine, chlorhydrate d'arginine, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polyéthylène glycol 3350, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.

Contenu :
4 flacons de poudre contenant 220 mg de rilonacept.
4 flacons de 5 ml de solvant
8 seringues de 3 ml à usage unique
8 aiguilles 27 G de 13 mm, à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/582/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE DU FLACON DE POUDRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml poudre pour solution injectable
rilonacept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 220 mg de rilonacept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 80 mg de rilonacept.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : glycine, chlorhydrate d'arginine, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polyéthylène glycol 3350, saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.
220 mg de rilonacept

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/582/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DU SOLVANT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant for Rilonacept Regeneron

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 ml

6. AUTRES

Eau pour préparations injectables.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Rilonacept Regeneron 80 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable
rilonacept

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament, celle-ci comprenant des informations importantes à votre intention.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement et exclusivement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de signes de maladie identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si vous présentez l'un des effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cette mise en garde concerne tout effet indésirable possible non mentionné dans cette notice..

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que le Rilonacept Regeneron et dans quel cas est-il utilisé

Rilonacept Regeneron est utilisé chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans dans le traitement des formes sévères du Syndrome Familial Auto-inflammatoire au Froid (FCAS) ou du Syndrome de Muckle-Wells (MWS).

Rilonacept Regeneron appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de l'interleukine. Rilonacept Regeneron bloque l'activité de ces substances, dont l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta). Chez les patients présentant un syndrome périodique lié à la cryopyrine, l'organisme produit des quantités excessives d'IL-1 bêta, ce qui peut entraîner des symptômes tels qu'une fièvre, un mal de tête, une fatigue, une éruption cutanée ou des douleurs au niveau des articulations ou des muscles. En bloquant l'activité de l'IL-1 bêta, Rilonacept Regeneron permet une diminution de ces symptômes.

Pour toute question sur le mode d'action de Rilonacept Regeneron ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, consultez votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaitre avant d'utiliser Rilonacept Regeneron

N'utilisez jamais Rilonacept Regeneron

- si vous êtes allergique au rilonacept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (énumérés à la rubrique 6);
- si vous êtes atteint d'une infection sévère, évolutive.

Mises en garde et précautions d'emploi

Prévenez votre médecin avant d'utiliser Rilonacept Regeneron.

Informez votre médecin si vous répondez aux critères suivants :
- vous présentez une infection ;
- vous êtes atteint de la tuberculose ou vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui a eu la tuberculose ;
- vous avez des antécédents d'infections qui réapparaissent ;
- vous devez être vacciné, et ce quel que soit le vaccin.

Enfants et adolescents

Rilonacept Regeneron n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans.

Rilonacept Regeneron et autres médicaments
Si vous prenez, avez pris récemment ou êtes susceptibles de prendre un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien

En particulier, vous devez prévenir votre médecin si vous utilisez l'un des médicaments ci-après :

- Autres médicaments bloquant l'interleukine-1, comme anakinra ou canakinumab.
- Médicaments portant le nom d'inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) tels que etanercept, adalimumab, ou infliximab, utilisés principalement dans les maladies rhumatoïdes et auto-immunes.
- Tout autre médicament destiné au traitement de pathologies chroniques, Rilonacept Regeneron pouvant avoir une incidence sur la manière dont le foie transforme certains médicaments comme la warfarine (un anticoagulant) par exemple. Votre médecin peut être amené à pratiquer certains examens et à adapter la dose de tels médicaments.

Grossesse et allaitement

– Rilonacept Regeneron n'a pas été étudié chez la femme enceinte et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que ce ne soit absolument nécessaire. Veillez à ne pas tomber enceinte et à utiliser une contraception tout au long du traitement par Rilonacept Regeneron et pendant au moins six semaines suivant la dernière dose de ce traitement. Si vous êtes enceinte, pensez pouvoir l'être ou si vous envisagez d'avoir un enfant, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

La sécurité d'emploi de Rilonacept Regeneron n'est pas connue chez la femme qui allaite. Si vous allaitez, consultez votre médecin avant d'utiliser Rilonacept Regeneron.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Certains symptômes associés au syndrome périodique lié à la cryopyrine ou à un traitement par Rilonacept Regeneron, comme une sensation de mouvement rotatoire (vertige), peuvent altérer l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Si vous éprouvez une sensation de vertige, évitez de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines jusqu'à ce vous ayez retrouvé votre état normal.

Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

3. Comment utiliser Rilonacept Regeneron

Veuillez toujours respecter la prise de ce médicament exactement selon la prescription faite par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Rilonacept Regeneron doit être administré par voie sous-cutanée. Cela signifie qu'il est injecté dans le tissu adipeux situé juste sous la peau à l'aide d'une aiguille courte.

Quantité de Rilonacept Regeneron devant être utilisée

Adultes (y compris les patients âgés)
- La dose initiale correspond à 2 injections de 2 millilitres (ml) de solution chacune, administrées le même jour à 2 endroits différents du corps.
- Après cela, la dose recommandée est d'1 injection de 2 ml une fois par semaine.

Adolescents (de 12 à 17 ans)
- La dose est fonction du poids du patient et varie d'un patient à l'autre. Votre médecin vous informera sur la quantité de médicament à injecter.
- La dose initiale est de 4,4 milligrammes par kilogramme de poids corporel, avec une dose maximale de 320 milligrammes (mg) administrée en une ou deux injections.
- Après cela, la dose recommandée est de 2,2 milligrammes par kilogramme (dose maximale : 160 mg), administrée une fois par semaine et le même jour de la semaine.

Dans les deux cas, votre médecin calculera la quantité correspondante à injecter. Il sera nécessaire d'adapter la dose de Rilonacept Regeneron en fonction de la croissance de l'enfant. Consultez votre médecin avant d'effectuer tout ajustement de dose.

Comment injecter Rilonacept Regeneron
Rilonacept Regeneron est injecté sous la peau (en sous-cutané). La première injection de Rilonacept Regeneron doit être effectuée sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. Vous-même ou la personne de votre entourage chargée d'injecter le médicament serez formé aux techniques de mélange (consistant à dissoudre la poudre pour obtenir une solution), de préparation de la dose et d'injection.

Veuillez lire la rubrique " MODE D'EMPLOI DU RILONACEPT REGENERON SOUS FORME DE POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE" à la fin de cette notice. Si vous avez des questions, prenez contact avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Si vous avez utilisé plus de Rilonacept Regeneron que vous n'auriez dû
Si vous vous injectez accidentellement une dose supérieure de **Rilonacept Regeneron** que la dose recommandée, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Rilonacept Regeneron
En cas d'oubli d'une dose de Rilonacept Regeneron et si vous vous en rappelez dans les quelques jours qui suivent, procédez à l'injection dès que vous vous apercevez de votre oubli. La dose suivante doit être injectée selon le calendrier habituel prévu. Ne vous injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. **Ne vous injectez pas de Rilonacept Regeneron plus d'une fois par semaine**.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables graves suivants survient alors que vous utilisez Rilonacept Regeneron :

• **Infections graves.** Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'infection au cours de votre traitement par Rilonacept Regeneron, comme par exemple une fièvre durant plus de 3 jours, ou tout autre symptôme pouvant être lié à une infection tel qu'une toux ou un mal de tête prolongés, ou une rougeur, une chaleur ou un gonflement localisés de la peau.
Il est impératif que vous arrêtiez le traitement par Rilonacept Regeneron en cas d'infection sévère.

• **Réactions allergiques.** Prévenez votre médecin immédiatement en cas d'apparition de signes de réaction allergique (hypersensibilité) au cours du traitement par Rilonacept Regeneron (notamment serrements de poitrine, respiration sifflante, difficultés respiratoires, intenses étourdissements ou sensations ébrieuses, lèvres enflées ou éruptions cutanées pendant ou après l'injection), **cessez de prendre Rilonacept Regeneron et informez immédiatement votre médecin.**

Effets indésirables très fréquents (concernent au moins 1 utilisateur sur 10)

- Réactions au site d'injection (notamment rougeur, gonflement, démangeaison ou ecchymose au point d'injection).
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Infection des sinus
- Mal de tête

Effets indésirables fréquents (concernent entre 1 et 10 utilisateurs sur 100)

- Infection virale
- Bronchite
- Infection de la peau, des yeux ou des oreilles
- Fatigue
- Augmentation de la tension artérielle
- Pneumonie
- Infection de l'estomac/infection intestinale
- Sensation de vertige
- Bouffées de chaleur
- Réaction allergique
- Anxiété
- Troubles du sommeil (insomnie)

Effets indésirables peu fréquents (concernent entre 1 et 10 utilisateurs sur 1000)

- Méningite
- Inflammation de l'œil (iritis)

Votre médecin surveillera votre taux de cholestérol et la numération de vos cellules sanguines, des modifications de ces paramètres étant également possibles.

Si vous ressentez l'un des effets mentionnés, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Cette mise en garde concerne également tout effet indésirable possible non mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Rilonacept Regeneron

Tenir ce médicament hors de vue et de portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Une fois la solution Rilonacept Regeneron préparée, il est préférable de l'utiliser immédiatement parce qu'elle ne renferme aucun agent conservateur. Si nécessaire, le produit peut être conservé à température ambiante, mais il doit être utilisé dans un délai de 3 heures suivant le mélange.

La solution est visqueuse, limpide, incolore à jaune pâle. Préalablement à son injection, la solution doit faire l'objet d'un examen attentif afin de déceler toute décoloration ou présence de particules. Le produit ne doit pas être utilisé en cas de décoloration ou de particules.

Ne jetez pas les médicaments au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement

6. Contenu de la boîte et informations supplémentaires

Que contient Rilonacept Regeneron

- La substance active est le rilonacept. Chaque flacon de poudre contient 220 mg de rilonacept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 80 mg de rilonacept.

- Les autres composants de la poudre sont la glycine, le chlorhydrate d'arginine, l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le polyéthylène glycol 3350 et le saccharose. Le solvant est de l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Rilonacept Regeneron et contenu de l'emballage extérieur

Rilonacept Regeneron se présente sous forme de poudre dans un flacon en verre pour solution injectable. La poudre est blanche à blanchâtre.

Le solvant est fourni dans un flacon de 5 ml en plastique transparent contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables. Le solvant se présente sous forme de liquide incolore.

Chaque emballage contient :

4 flacons de poudre pour solution injectable
4 flacons de solvant
8 seringues de 3 ml à usage unique
8 aiguilles 27 G de 13 mm, à usage unique

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Regeneron UK Limited
40 Bank Street
E14 5DS London
Royaume-Uni

Fabricant
Brecon Pharmaceuticals Ltd
Wye Valley Business Park

Hay-on-Wye
HR3 5PG Hereford
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Ce médicament s'est vu délivrer une 'autorisation conditionnelle'. Cela signifie que d'autres données probantes supplémentaires le concernant seront apportées ultérieurement.
L'Agence européenne du médicament réexaminera au moins une fois par an les nouvelles informations concernant ce médicament et la présente notice sera mise à jour selon les besoins.

Autres sources d'information
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : http://www.ema.europa.eu.
Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne du médicament.

MODE D'EMPLOI DU RILONACEPT REGENERON SOUS FORME DE POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

Voir également la rubrique 3, "Comment injecter Rilonacept Regeneron."

Veuillez lire attentivement et jusqu'au bout ces instructions avant de commencer.

Matériel nécessaire :

Les matériels suivants sont fournis dans chaque boîte de Rilonacept Regeneron :

- 8 seringues stériles, à usage unique, de 3 ml
- 8 aiguilles stériles, à usage unique (27 G, 13 mm)
- 4 flacons de poudre Rilonacept Regeneron
- 4 flacons d'eau stérile (solvant)

Vous devrez également vous procurer les matériels suivants, non fournis dans la boîte de Rilonacept Regeneron auprès de votre pharmacien :

- Tampons alcoolisés
- Compresses de gaze
- 1 récipient adapté pour l'élimination des aiguilles, seringues et flacons usagés (résistant à la perforation type conteneur à aiguille)

Pour vous procurer ce matériel, consultez votre pharmacien.

Consignes générales à observer lors des injections au Rilonacept Regeneron :

- Vérifiez la date de péremption sur la boîte de Rilonacept Regeneron. N'utilisez pas Rilonacept Regeneron après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.
- Ne touchez pas les aiguilles ou le bouchon en caoutchouc du flacon de Rilonacept Regeneron avec les mains. Dans le cas où vous toucheriez malgré tout le bouchon en caoutchouc, nettoyez-le à l'aide d'un tampon alcoolisé non utilisé.
- Si vous touchez une aiguille ou en cas de contact de l'aiguille avec une autre surface, éliminez l'ensemble de la seringue dans le récipient résistant à la perforation et recommencez avec une seringue neuve.
- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Afin d'éviter que vous-même ou une autre personne ne soyez victime d'une éventuelle piqûre d'aiguille, il est très important d'éliminer chaque seringue, aiguille montée, dans le conteneur à aiguille. Ne cherchez pas à recapuchonner l'aiguille.

ÉTAPE 1 : Préparatifs en vue de l'injection

1. Lavez-vous les mains soigneusement

2. Pour chaque injection, placez le matériel suivant sur une table propre et plate (voir Figure 1) :
    - 2 seringues stériles, à usage unique, de 3 ml:
        - une utilisée pour ajouter l'eau stérile (solvant) à la poudre Regeneron Rilonacept
        - une utilisée pour l'injection
    - 2 aiguilles stériles, à usage unique (27 G, 13 mm)
        - une utilisée pour ajouter l'eau stérile (solvant) à la poudre Regeneron Rilonacept
        - une utilisée pour l'injection
    - 1 flacon de poudre Rilonacept Regeneron

• 1 flacon d'eau stérile (solvant)
• 3 tampons alcoolisés
• 1 compresse de gaze
• 1 récipient adapté pour l'élimination des aiguilles, seringues et flacons usagés (résistant à la perforation type conteneur à aiguille)

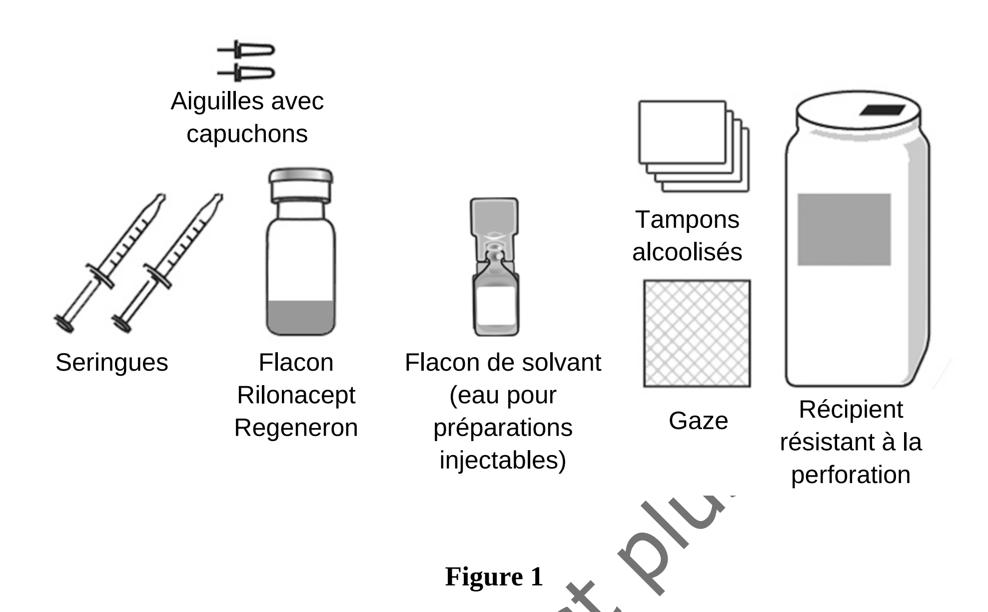


Figure 1

ETAPE 2 : Préparation du flacon de poudre Rilonacept Regeneron

1. Ôtez la capsule en plastique du flacon de Rilonacept Regeneron.

2. Nettoyez le haut du flacon de Rilonacept Regeneron avec un nouveau tampon alcoolisé, en essuyant de façon circulaire et dans un seul sens.
3. Mettez le flacon de côté.

ETAPE 3 : Remplissage de la seringue avec de l'eau stérile pour préparations injectables (solvant)

1. Cassez et détachez la languette en plastique située sur le haut du flacon contenant l'eau pour préparations injectables (solvant).

2. Ouvrez l'emballage contenant l'aiguille de calibre 27 G en détachant les deux parties de l'emballage l'une de l'autre. Placez l'aiguille capuchonnée sur une surface propre. Ouvrez l'emballage contenant une seringue en détachant les deux parties de l'emballage l'une de l'autre.

3. Introduisez l'extrémité d'une seringue dans le goulot du flacon d'eau stérile (solvant) en la vissant dessus (voir figure 2).

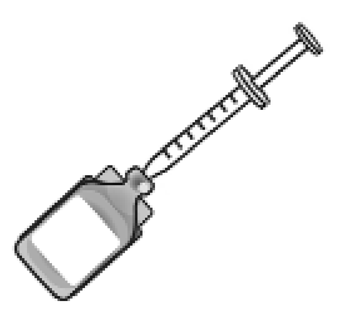


Figure 2

4. Tenez le flacon d'eau stérile d'une main et la seringue de l'autre. Retournez le flacon avec précaution. En tenant la seringue à la hauteur de vos yeux, tirez doucement sur le piston de la seringue jusqu'au trait de graduation correspondant à 2,5 ml de manière à ce que l'eau stérile (solvant) passe du flacon dans la seringue (voir figure 3).

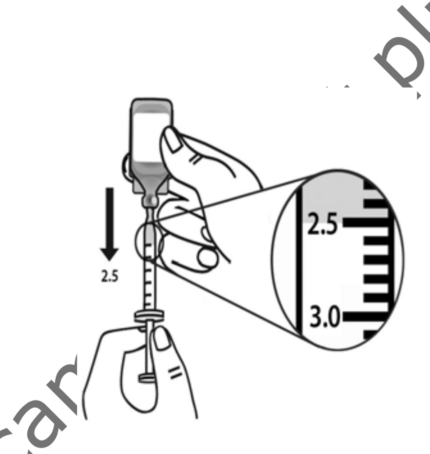


Figure 3

5. Retirez le flacon de la seringue. Tenez le corps de la seringue d'une main et de l'autre main vissez l'aiguille 27 G sur l'extrémité de la seringue jusqu'à ce qu'elle soit correctement positionnée (voir figure 4).

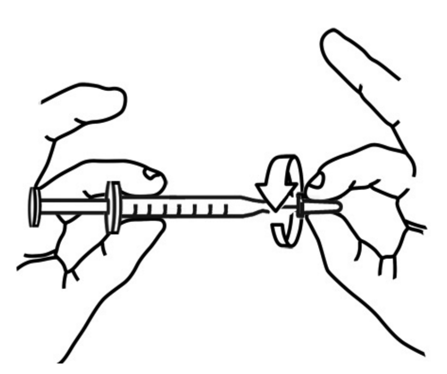


Figure 4

6. Orientez la seringue, aiguille vers le haut. Ôtez complètement le capuchon de l'aiguille. Ne faites pas tourner le capuchon ou l'aiguille en l'enlevant. Tapotez doucement la seringue jusqu'à ce que les bulles d'air remontent vers le haut de la seringue (voir figure 5).



Figure 5

7. Orientez la seringue et l'aiguille vers le haut. L'eau stérile devrait être située à la ligne des 2,3 ml (voir Figure 6). S'il y a trop d'eau stérile dans la seringue, poussez le piston de la seringue pour éliminer toute eau stérile superflue jusqu'à ce que le niveau d'eau arrive au trait des 2,3 ml

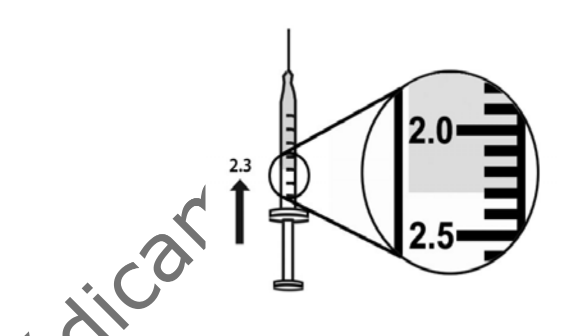


Figure 6

ETAPE 4 : Dissolution de la poudre Rilonacept Regeneron avec l'eau stérile pour préparations injectables (solvant)

1. D'une main, maintenez le flacon de poudre de Rilonacept Regeneron sur une surface dure.

2. De l'autre main, prenez la seringue contenant l'eau stérile (solvant) et introduisez lentement l'aiguille à la verticale au centre du bouchon en caoutchouc du flacon de poudre Rilonacept Regeneron. Poussez le piston de la seringue à fond pour permettre à l'eau stérile (solvant) de la seringue de s'écouler complètement dans le flacon (voir figure 7).

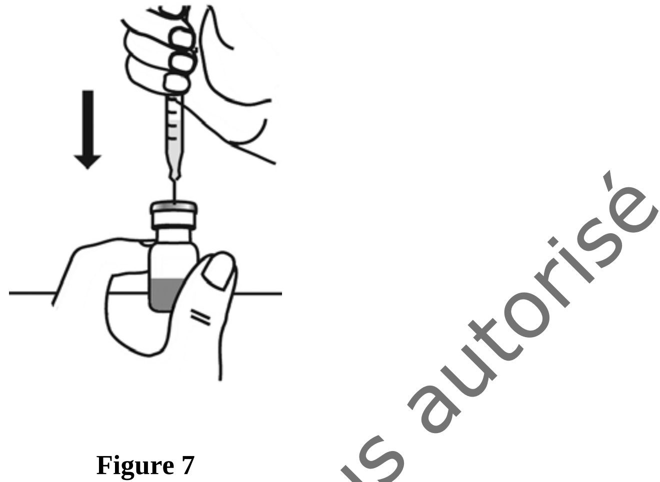


Figure 7

3. Otez la seringue et l'aiguille du bouchon et éliminez la seringue accrochée à l'aiguille, et le flacon d'eau stérile (solvant) dans le conteneur à aiguille. Ne cherchez pas à recapuchonner l'aiguille.

4. Tenez le flacon contenant le mélange de poudre et d'eau stérile (solvant) à l'horizontale (et non à la verticale) entre le pouce et un autre doigt placés sur le haut et le fond du flacon, et secouez vigoureusement par un mouvement de va-et-vient (à l'horizontale) pendant 1 minute environ.

5. Replacez le flacon sur la table et laissez reposer pendant 1 minute environ.

6. Assurez-vous que le flacon ne contient pas de particules ni de grumeaux de poudre non dissous.

7. Si la poudre n'est pas complètement dissoute, secouez de nouveau le flacon par un mouvement de va-et-vient rapide pendant 30 secondes de plus. Laissez reposer le flacon pendant 1 minute environ.

8. Répétez l'étape 7 jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit limpide.

9. Une fois dissoute, la solution de Rilonacept Regeneron doit se présenter sous la forme d'un liquide limpide épais, incolore à jaune pâle. La solution ne doit pas être utilisée en cas de coloration anormale ou si elle est trouble ou contient des petites particules (voir figure 8).

REMARQUE : Signalez à votre pharmacie toute coloration anormale ou présence de particules dans la solution reconstituée de Rilonacept Regeneron.

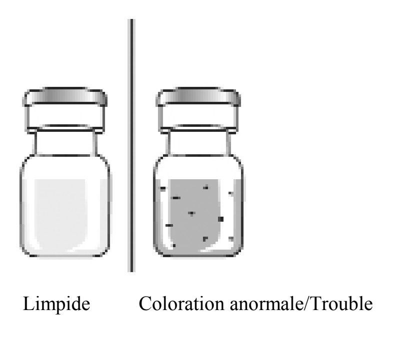


Figure 8

10. Il est préférable de passer à l'étape suivante et d'injecter le médicament immédiatement après avoir dilué la poudre de Rilonacept Regeneron dans l'eau stérile (solvant). Si nécessaire, le produit peut être conservé à température ambiante (20 à 25 °C)pendant 3 heures au maximum. Conservez Rilonacept Regeneron à l'abri de la lumière.

ETAPE 5 : Préparation de l'injection

1. Maintenez le flacon contenant la solution sur une surface dure et nettoyez le haut du flacon avec un nouveau tampon alcoolisé.

2. Ouvrez un emballage contenant une aiguille stérile à usage unique neuve. Montez-la bien à la seringue sans retirer son capuchon.

3. Tenez la seringue à la hauteur de vos yeux. En gardant le capuchon sur l'aiguille, tirez sur le piston de la seringue jusqu'à la graduation correspondant au volume de solution injectable que vous a prescrit votre médecin, en remplissant la seringue d'air (voir Figure 9).



Figure 9

4. Otez le capuchon de l’aiguille et veillez à ne pas toucher l’aiguille. Maintenez le flacon sur une surface plate et introduisez lentement l’aiguille à la verticale à travers le bouchon. Poussez le piston à fond et injectez tout l’air dans le flacon (voir figure 10).

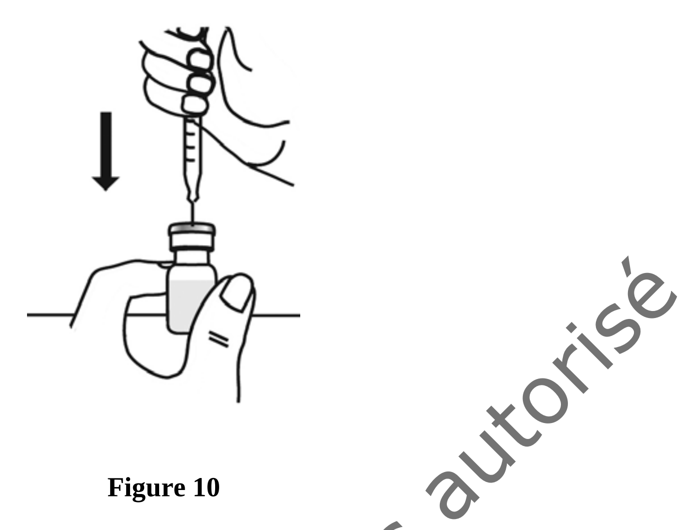


Figure 10

5. En tenant le flacon d’une main et la seringue de l’autre, retournez le flacon avec précaution, de sorte que l’aiguille pointe vers le haut. Tenez le flacon à la hauteur de vos yeux.

6. La pointe de l’aiguille baignant dans le liquide, tirez lentement sur le piston jusqu’au trait de graduation de la seringue correspondant à la quantité de médicament prescrite par votre médecin (voir figure 11).

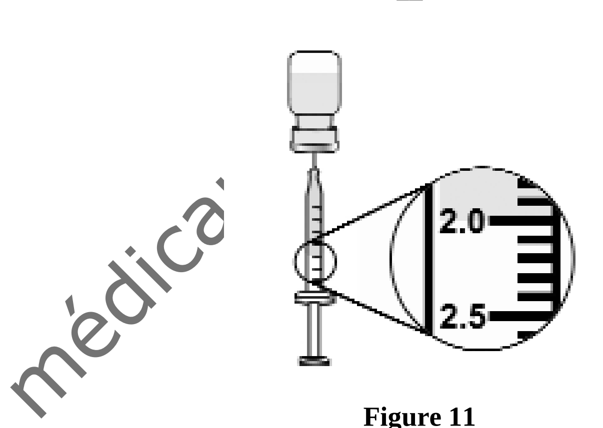


Figure 11

7. Tapotez doucement la seringue jusqu’à ce que les bulles d’air présentes remontent vers le haut de la seringue. Ensuite, poussez lentement et délicatement le piston de manière à pousser la totalité de l’air à travers l’aiguille.

8. Assurez-vous que la seringue contient la quantité de médicament prescrite par votre médecin.

9. Eliminez le flacon dans le récipient résistant à la perforation, même s’il reste du médicament dedans. Tout flacon de Rilonacept Regeneron ne peut être utilisé qu’une seule fois.

10. Tenez la seringue et l’aiguille à la main, prêtes à l’injection. Ne touchez pas l’aiguille avec les mains et évitez tout contact de l'aiguille avec une autre surface. Effectuez l’injection comme décrit à l’étape 6 ci-dessous.

ETAPE 6 : Réalisation de l'injection

1. Rilonacept Regeneron est injecté dans le tissu situé immédiatement au-dessous des couches de la peau. Il n'est pas destiné à être injecté dans un muscle, une veine ou une artère.

Où l'injecter

Le médicament doit être injecté chaque fois à un endroit différent, de manière à préserver la peau.

Le fait de changer de site d'injection contribue à éviter toute irritation et permet une meilleure absorption du médicament. Toutes vos questions concernant l'alternance des sites d'injection sont à poser à votre médecin.

• Ne pas injecter dans une peau sensible, rouge ou indurée. Si une zone est sensible ou indurée, choisissez un autre site d'injection jusqu'à ce que la sensibilité ou l'induration ait disparu.

• Signalez toute réaction cutanée à votre médecin, notamment toute rougeur, gonflement ou induration de la peau.

• Les zones où il est possible d'injecter Rilonacept Regeneron comprennent les côtés gauche et droit de l'abdomen, ainsi que les cuisses gauche et droite. Si c'est une autre personne qui vous fait l'injection, le haut du bras peut également être utilisé pour l'injection (voir figure 12) :

(Ne pas injecter à moins de 5 cm autour du nombril)

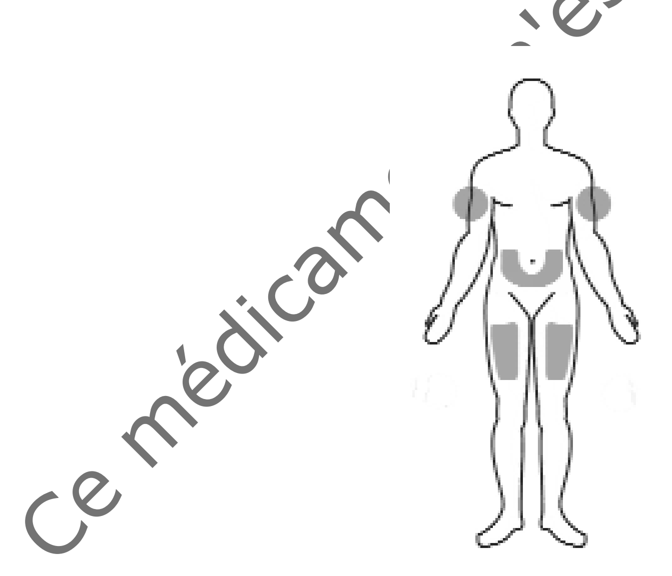


Figure 12

2. Choisissez la zone d'injection. Nettoyez-la d'un mouvement circulaire à l'aide d'un nouveau tampon alcoolisé. Commencez au centre du site et progressez vers l'extérieur. Laissez sécher l'alcool complètement à l'air. Ne retouchez pas la zone avant l'injection.

3. Tenez la seringue d'une main, comme un crayon.

4. De l'autre main, pincez doucement la peau autour du site que vous avez nettoyé pour l'injection.

5. D'un geste vif, piquez l'aiguille comme une fléchette, droit dans la peau (à un angle de 90°) (voir figure 13a). Ne poussez pas sur le piston au moment où vous faites pénétrer l'aiguille dans

la peau. Chez les jeunes enfants ou les personnes ayant peu de tissu adipeux (graisseux) sous la peau, il est possible que vous ayez à tenir la seringue et l'aiguille à un angle de 45° (voir figure 13b).

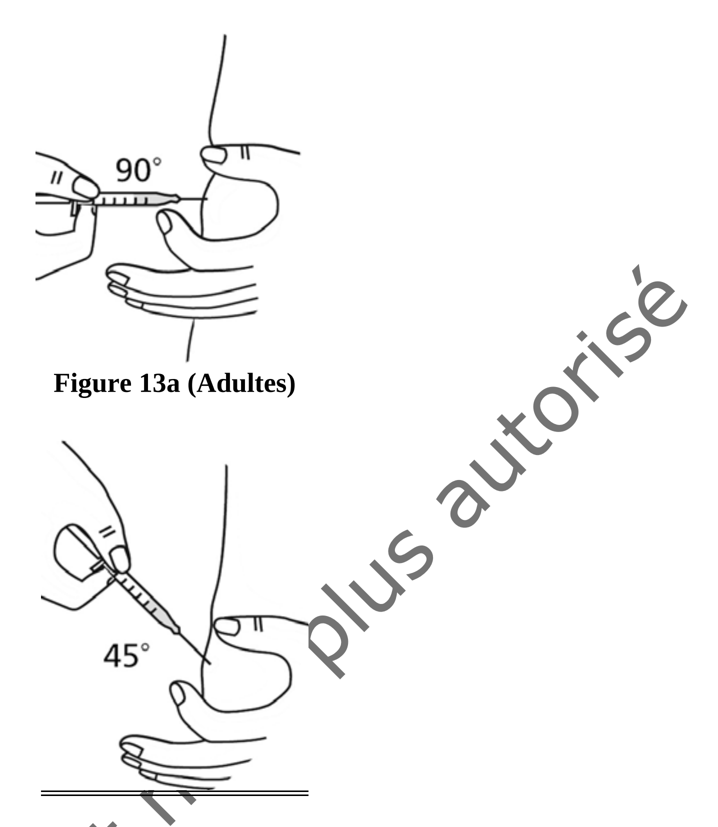


Figure 13a (Adultes)

Figure 13b (Jeunes enfants, patients sveltes)

6. Une fois l'aiguille complètement enfoncée dans la peau, relâchez le pli cutané.

7. De la main ainsi libérée, tenez la seringue près de sa base. Tirez doucement sur le piston. Si du sang apparaît dans la seringue, l'aiguille a pénétré dans un vaisseau sanguin. Retirez l'aiguille, éliminez la seringue et l'aiguille. Recommencez à l'ETAPE 1 : « Préparatifs en vue de l'injection » en utilisant un matériel neuf.

8. Si aucune trace de sang n'apparaît, injectez la totalité du médicament de la seringue, à vitesse lente et régulière et en poussant sur le piston jusqu'au bout. L'injection de la dose peut prendre jusqu'à 30 secondes.

9. Retirez l'aiguille de la peau et appuyez un morceau de gaze stérile sur le site d'injection pendant quelques secondes.

10. Ne recapuchonnez pas l'aiguille. Eliminez les flacons ainsi que les seringues et aiguilles usagées dans le conteneur à aiguille. Ne recyclez pas le récipient. Ne jetez pas les flacons, aiguilles ou seringues avec les déchets ménagers.

11. Tenez le récipient résistant à la perforation hors de la portée des enfants. Lorsque le récipient est plein au deux tiers, éliminez-le conformément aux instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

12. Les tampons alcoolisés peuvent être jetés avec les déchets ménagers.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé et sont fournies sous forme de fascicule détachable :

Indication

Rilonacept Regeneron est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 12 ans dans le traitement des formes sévères des syndromes périodiques liés à la cryopyrine (CAPS), incluant le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) et le syndrome de Muckle-Wells (SMW).

Posologie

Adulte

Chez l'adulte, le traitement doit être mis en route avec une dose de charge de 320 mg. Le traitement est ensuite poursuivi avec une injection hebdomadaire de 160 mg. Rilonacept Regeneron ne doit pas être administré plus d'une fois par semaine.

Adolescent (de 12 à 17 ans)

Le traitement doit être mis en route avec une dose de charge de 4,4 mg/kg, sans jamais dépasser 320 mg. Le traitement est ensuite poursuivi avec une injection hebdomadaire de 2,2 mg/kg, sans jamais dépasser 160 mg (voir tableau 1).
Il est important que la posologie soit corrélée avec la croissance de l'enfant ou de l'adolescent. Il faut informer le patient ou une personne de son entourage sur la nécessité de consulter le médecin traitant avant toute adaptation posologique. Les données cliniques chez l'enfant sont limitées. Lors du programme clinique mené dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine, 8 adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été traités sur une période atteignant 18 mois de traitement.

Enfant (jusqu'à 12 ans)

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Rilonacept Regeneron chez l'enfant de moins de 12 ans atteint d'un syndrome périodique associé à la cryopyrine. Son utilisation n'est par conséquent pas indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans.

Sujet âgé (65 ans et au-delà)

D'après les données disponibles, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé. Les données cliniques étant cependant limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans, la prudence est recommandée.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou d'insuffisance rénale terminale. Toutefois, l'expérience clinique est limitée chez ce type de patients.

Insuffisance hépatique

L'administration de Rilonacept Regeneron chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été évaluée.

<u>Mode d'administration</u>

Rilonacept Regeneron est exclusivement réservé à une administration par voie sous-cutanée. Il n'est pas destiné à être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

La dose de charge de l'adulte doit être répartie en deux injections sous-cutanées de 2 ml (320 mg de rilonacept au total) administrées le même jour à des sites différents. Les doses suivantes correspondent à une injection sous-cutanée de 2 ml (160 mg de rilonacept) une fois par semaine.

Chez l'enfant et l'adolescent, la dose sera à administrer en une ou deux (pour la dose de charge) injections sous-cutanées, le volume d'une injection ne devant jamais dépasser 2 ml.

Les doses à injecter de façon hebdomadaire pour les patients pédiatriques sont données, pour plus de facilité, dans le tableau 1.

Tableau 1 : Dose de Rilonacept Regeneron à administrer (après reconstitution) en fonction du poids corporel chez l'adolescent âgé de 12 à 17 ans

Intervalle de poids (kg)	Dose (ml)
23,6 à 27,2	0,7
27,3 à 30,8	0,8
30,9 à 34,4	0,9
34,5 à 38,1	1
38,2 à 41,7	1,1
41,8 à 45,4	1,2
45,5 à 49,0	1,3
49,1 à 52,6	1,4
52,7 à 56,3	1,5
56,4 à 59,9	1,6
60,0 à 63,5	1,7
63,6 à 67,2	1,8
67,3 à 70,8	1,9
70,9 ou plus	2

Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, le produit peut être conservé à température ambiante si nécessaire, mais il doit être utilisé dans un délai de trois heures, car il ne contient aucun agent conservateur.

Instructions pour la reconstitution et l'administration

Instructions pour la reconstitution

En opérant dans des conditions d'asepsie, reconstituer la poudre Rilonacept Regeneron avec 2,3 ml de solvant (eau pour préparations injectables) avant administration.

Le volume de solvant (2,3 ml) doit être directement prélevé du flacon de solvant par le biais d'une seringue de 3 ml, puis injecté dans le flacon de poudre pour reconstitution à l'aide d'une aiguille 27 G de 13 mm (pour obtenir un volume final de 2,75 ml après reconstitution). L'aiguille et la seringue servant à la reconstitution doivent ensuite être jetées et ne doivent pas servir pour l'injection sous-cutanée. Après ajout du solvant, secouer le flacon pendant une minute environ de façon à en reconstituer le contenu, puis laisser reposer pendant encore une minute. La solution de 80 mg/ml ainsi obtenue est suffisante pour permettre l'administration sous-cutanée d'un volume maximal de 2 ml.

La solution reconstituée est visqueuse, limpide, incolore à jaune pâle. Préalablement à son injection, la solution reconstituée doit faire l'objet d'un examen attentif afin de déceler toute coloration anormale ou présence de particules. Le produit ne doit pas être utilisé en cas de coloration anormale ou de particules dans la solution.

Instructions pour l'administration

Toujours sous conditions d'asepsie, à l'aide d'une nouvelle aiguille 27 G de 13 mm montée sur une nouvelle seringue pour injection sous-cutanée de 3 ml, prélever de la solution reconstituée le volume de dose recommandé cette dose pouvant aller jusqu'à un maximum de 2 ml (160 mg) .

Alterner les sites des injections sous-cutanées, comme l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Ne jamais effectuer d'injections dans des zones présentant des ecchymoses ou des rougeurs ou des zones sensibles ou indurées.

La première administration de Rilonacept Regeneron par le patient ou une personne de son entourage doit être effectuée sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. L'administration étant ensuite pratiquée par le patient lui-même, les informations lui permettant d'injecter le produit suivant la technique correcte doivent lui être communiquées et il est nécessaire de vérifier qu'il est à même d'utiliser cette technique.

Elimination

Chaque flacon doit être utilisé pour une seule administration. Le flacon doit être éliminé une fois la solution prélevée.

Le patient ou une personne de son entourage doivent être informés sur la procédure d'élimination des flacons, aiguilles et seringues.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.